Torino 18/2 - 24 Al caro amico
Ferraris
affettuosamente
Bertocchi

Dott. ANDREA BERTOCCHI

Contributo allo studio dei tumori multipli maligni *diversi generis*

IT HS1

Estratto dal Policlinico (Sez. Chirurgica), *anno 1922*

ROMA
Amministrazione del Giornale « Il Policlinico »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1922

Dott. ANDREA BERTOCCHI

Contributo allo studio dei tumori multipli maligni *diversi generis*

Estratto dal Policlinico (Sez. Chirurgica), *anno 1922*

ROMA
Amministrazione del Giornale « Il Policlinico »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1922

PROPRIETÀ LETTERARIA

Rcma — Tip. Cartiere Centrali.

ISTITUTO E CLINICA DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. OTTORINO UFFREDUZZI

Contributo allo studio dei tumori multipli maligni "diversi generis,"

Dott. ANDREA BERTOCCHI, assistente.

La presenza di due o più tumori primitivi esistenti contemporaneamente in un solo individuo è un fatto piuttosto raro di fronte alla frequenza nota dei tumori unici.

Su 966 tumori osservati in 7 anni nell'Istituto di Anatomia Patologica di Basilea, Egli ha trovato che 266 erano tumori primitivi multipli (27.63 %). Questi ultimi si possono sviluppare contemporaneamente (*tumori sincroni*) oppure a distanza di tempo più o meno breve (*tumori metacroni*). Essi occupano talora un solo organo (utero, tiroide, ecc.), nel quale si sono sviluppati uno accanto all'altro (*molteplicità locale* - BORRMANN) tal'altra si sviluppano in parti diverse del corpo e abbastanza frequentemente in organi dello stesso sistema (sistema digerente, genitale, orinario) (*molteplicità separata*).

Dal punto di vista anatomo-patologico i tumori primitivi multipli possono essere ancora distinti in due gruppi:

a) Tumori primitivi multipli ad uguale struttura istologica.

b) Tumori primitivi multipli a diversa struttura istologica.

Tanto quelli del primo, quanto quelli del secondo gruppo, possono essere o tutti di natura benigna o tutti di natura maligna, ma possono però anche osservarsi contemporaneamente tumori benigni uniti ad altri maligni. Riferendoci specialmente ai tumori maligni multipli noteremo che essi possono appartenere tutti allo stesso genere e avere un tipo strutturale diverso (*multiplicitas ejusdem generis* — scirro e carcinoma midollare, sarcoma fuso-cellulare e sarcoma a piccole cellule rotonde), oppure appartenere a due generi diversi (*multiplicitas diversi generis* — carcinoma e sarcoma).

***

Dallo studio della letteratura risulta che i tumori benigni ad uguale struttura istologica sono i più frequenti, essi sogliono raggiungere il massimo della molteplicità. Tali sono, ad es., gli encondromi, le esostosi, gli angiomi

cavernosi del fegato, gli adenomi della mammella, i miomi dell'utero e più di tutto i neuro-fibromi i quali possono raggiungere il centinaio e anche il migliaio come nei casi di BRIGIDI e di POOLEY che ne contarono 3000 nello stesso individuo. Si noti però che in quest'ultimo caso si tratta più propriamente d'una malattia sistematizzata (*neuro-fibromatosi*).

Frequenti pure sono i tumori benigni appartenenti al secondo gruppo (adenoma della mammella e fibromioma dell'utero, cisti ovarica e fibromioma dell'utero).

Molto meno frequenti sono i tumori benigni uniti a quelli maligni (fibroma dell'utero e adenocarcinoma della mammella).

I tumori primitivi multipli di natura maligna sono assai più rari; però riguardo a questi e specialmente ai carcinomi è bene rilevare subito che esaminando accuratamente una parte dei casi di carcinomi multipli pubblicati come primitivi, si finisce talvolta di riconoscere che in alcuni di essi si trattava invece di tumori multipli provenienti da metastasi o da trapianto.

Ecco a proposito dei carcinomi primitivi multipli un elenco dei casi che, come tali ho potuto raccogliere, e che credo utile classificare a seconda del territorio colpito:

I. — *Integumentum comune.*

a) Operai delle fabbriche di paraffina (VOLKMANN 3 casi, TILLMANN 1 caso).

b) Vecchi affetti da seborrea senilis (VOLKMANN 2 casi, SCHUCHARDT 1 caso, SCHIMMELBUSCH 1 caso).

c) Malati di xeroderma pigmentosum (2 casi di KAPOSI).

d) Malati affetti da lupus (3 casi di STEINHAUSER), (1 caso di VOLKMANN), (1 caso di WINTERNITZ).

e) Malati sottoposti all'applicazione dei raggi X (10 casi riferiti da ROWNTREE).

f) Persone con pelle altrimenti sana (KAUFMANN, Cancroide del dorso mano destra e della palpebra inferiore; SCHIMMELBUSCH, Cancroide della nuca e della faccia; Cancroide dell'orecchio e del labbro inferiore). Questi casi però possono essere anche interpretati come casi di molteplicità di trapianto per mezzo del grattamento.

II. — *Organi appartenenti ad uno stesso sistema.*

KLEBS. — Epitelioma del dorso linguale ed epitelioma cilindrico della grande curvatura dello stomaco.

ISRAEL. — Cancroide della lingua e cancro cilindrico del digiuno.

KRASKE. — 2 casi di carcinoma ad epitelio cilindrico del retto e dell'orificio anale.

LUBARSCH. — 2 casi di carcinoma cilindromatoso multiplo dell'ileo.

WALTER. — 1° Carcinomi multipli dell'ileo (reperto d'autopsia). Qui però può trattarsi di veri e propri trapianti.

2° Carcinoma ad epitelio piatto dell'esofago, e carcinoma ad epitelio cilindrico dello stomaco sotto il cardias.

3° Adeno-cistoma dell'ovaio, cancro della mammella e cancro dell'utero a diversa struttura istologica.

Bucher. — Carcinoma cilindrico del colon discendente e del ventricolo.

Hauser. — Carcinoma adenomatoso semplice del retto e carcinoma midollare dello stomaco.

Uffreduzzi. — Carcinoma della tonsilla e carcinoma del ventricolo.

Rosenbach. — Cancroide dell'esofago e carcinoma ghiandolare del piloro con metastasi.

III. — *Organi di sistemi diversi.*

Winiwarter. — Carcinoma del digiuno e delle due mammelle.

Uffreduzzi. — Adenocarcinoma papillifero dell'ovaio e scirro dell'S iliaca.

Moxon. — Carcinoma ad epitelio piatto dell'esofago e del lobo inferiore dei due polmoni (caso assai sospetto di autotrapianto).

Erbse. — Caso simile a quello di Moxon.

Volkmann. — Cancro cilindrico del retto e cancro ad epitelio piatto, sviluppatosi 7 anni dopo sulla cute delle natiche confinante con la mucosa anale.

Kaufmann. — Carcinoma ad epitelio piatto del retto e carcinoma ghiandolare della palpebra.

Beck. — Carcinoma cilindrico del colon e carcinoma piatto della *cervix uteri*.

Hauser. — Carcinoma ghiandolare del piloro e carcinoma ad epitelio piatto dell'orecchio.

Bobbio. — Carcinoma ovarico bilaterale e carcinoma gastrico.

Schlagenhaufer. — 8 casi di tumori maligni dello stomaco, con tumori ovarici o di altri organi addominali.

Cimoroni. — Cancro gelatinoso del colon e due tumori ovarici (adenocarcinoma a destra, adenocistoma a sinistra).

IV. — *Organi pari o parti simmetriche.*

Hausmann. — Carcinoma dei due reni.

Küster. — Carcinoma delle due mammelle.

Uffreduzzi. — Adenocarcinoma delle due mammelle (da precedenti adenofibromi).

Mandry. — Carcinoma delle due mammelle semplice a destra, tubul. a sinistra.

Pfannestiel. — Casi diversi di adenocarcinoma delle due ovaie.

Volkmann. — Carcinoma cutaneo delle due gambe su terreno di ulcera cronica.

Mandry. — Caso simile a quello di Volkmann.

Winiwarter. — Cancro dei due angoli interni dell'occhio.

Trendelenburg. — Casi di cancro delle due palpebre.

V. — *Uno stesso organo* (tumori pluricentrici).

G. Bertone. — 1 caso di duplice cancro dello stomaco.
Theilhaber cita 24 casi di carcinomi multipli della mammella.

I sarcomi primitivi multipli invece sono straordinariamente rari (Ribbert *Geschwulstelehre,* pag. 97).

Abrikossoff cita parecchi casi di mielomi multipli.

Walter (loc. cit.) — Sarcoma angiomatoso dello stomaco e sarcoma rotondo cellulare della cistifellea (autopsia in donna di 52 anni).

Ruyter. — Linfosarcoma congenito del fegato e delle 2 capsule surrenali.

Mancini. — Sarcoma bilaterale del rene.

Theilhaber cita molti casi di sarcoma bilaterale dell'ovario.

Di assoluta rarità sono i così detti tumori multipli maligni *diversi generis.*

Krokiewicz fino al 1912 ne ha raccolti nella letteratura circa 16 casi che mi permetto di riassumere.

Klein. — 1 caso di sarcoma rotondo cellulare poliposo dell'utero con degenerazione carcinomatosa iniziale delle ghiandole uterine.

Kretz. — Endotelioma della dura e carcinoma dell'esofago.

Becker. — *Ulcus rodens* dell'ala sinistra del naso. Operazione e guarigione. Dopo molti anni melanosarcoma della guancia, cancroide dell'orecchio e della palpebra.

Niebergall. — Sarcoma, carcinoma, mioma sottomucoso e due piccoli polipi nello stesso utero.

Emanuel. — Sarcoma rotondo cellulare del corpo dell'utero, infiltrazione adenocarcinomatosa della mucosa uterina.

Walter. — Due casi: 1° Sarcoma fuso-cellulare dello stomaco. Carcinoma dell'esofago. — 2° Lipo-mixo-sarcoma dei due reni, psammoma del cervello. Carcinoma cilindrico dello stomaco.

2° Lipo-mixo-sarcoma dei due reni, psammoma del cervello — carcinoma cilindrico dello stomaco.

Hausmann. — Glioma del cervello. Carcinoma encefaloide dello stomaco. Sarcomi multipli del fegato.

Frangue. — Due casi di cancro e sarcoma nello stesso utero.

Grunfeld. — Carcinoma gelatinoso del retto con metastasi dello stomaco e nello stesso tempo angioendotelioma dell'ipofisi.

Haberer. — Sarcoma fuso-cellulare dell'epiglottide e carcinoma della base della lingua.

Rothacker. — Cistoma papillare, multiloculare dell'ovaio la cui parete in molti punti presenta degenerazione maligna: in parte a tipo di sarcoma fuso-cellulare e in parte con nidi di cellule epiteliali da considerarsi come carcinomatose. Carcinoma e sarcoma erano completamente indipendenti. Non si trattava quindi di tumore misto nel senso di Hansemann. Si trattava perciò di sviluppo di due forme diverse di tumore nello stesso organo.

Kubinyi. — Degenerazione sarcomatosa di mioma uterino e carcinoma del corpo dell'utero.

Kettle. — Scirro e fibro-sarcoma nella stessa mammella.

Glinshi. — Adeno-carcinoma poliposo, fibromioma e sarcoma nello stesso utero.

A questi casi Krokiewicz ne aggiunge uno proprio (reperto d'autopsia). Uomo di 47 anni. Linfosarcoma delle ghiandole mediastiniche con metastasi nei polmoni e carcinoma planocellulare della parte inferiore dell'esofago con metastasi nel pancreas e nelle vicine linfoghiandole.

Ricercando nella letteratura ho potuto trovare altri casi di tumori multipli maligni « diversi generis » che aggiunti ai casi di Krokiewicz formano un totale di 33. Essi sono i seguenti:

Walter. — Angiosarcomi primitivi multipli del fegato e carcinoma del pancreas.

Walter. — Sarcoma, carcinoma, adenomi multipli del fegato in uomo di 76 anni (reperto d'autopsia).

Landau. — Cancro del retto e sarcoma della mammella in uomo (breve nota con due belle figure microscopiche).

Saltykow. — Combinazione di sarcoma e carcinoma della tiroide. L'autore ricorda i casi analoghi di Torrster-Kauffmann-Kummer-Wolfler.

Sliwinski. — 7 tumori di specie diverse:

a) lipoma del mesenterio; *b*) angioma del fegato; *c*) endotelioma della dura; *d*) adenoma capillare del rene; *e*) adenoma della tiroide; *f*) carcinoma dello stomaco; *g*) carcinoma della mammella.

Heinlein. — Carcinoma molle del piloro, del volume di un uovo di oca; un ipernefroma del polo inferiore del rene, del volume di un uovo di pollo (rep. d'autopsia di 80 anni).

Schmincker. — Carcinoma primitivo ad epitelio cilindrico della cistifellea in donna di 60 anni morta per amputazione dell'utero, per sarcoma del volume di una testa di bambino. Entrambi i tumori avevano dato metastasi.

Oberndorfer. — Caso di psammoma della dura e carcinoma dello stomaco.

Simoff. — Adenocistoma papillifero dell'ovario con trasformazione sarcomatosa e carcinomatosa.

Porter Flewellen Chambers. — Caso di carcinoma della mammella sinistra, fibroma dell'utero, carcinoma della mammella destra, e sarcomatosi cutanea generalizzata.

Maffucci. — Cancro dello stomaco e sarcoma dell'ovaio.

Cappellani. — Cistadenoma dell'ovario, scirro della mammella, peritelioma della mammella, miofibroma dell'utero.

Data la rarità di questi tumori primitivi multipli « diversis generis » ho creduto bene di descrivere il caso seguente, operato l'anno scorso nella R. Clinica di Patologia Chirurgica di Torino, allora diretta dal prof. Daniele Bajardi.

Storia clinica. — B. Giovanni, d'anni 49, mediatore, ammogliato, domiciliato a Balzo (Casale). Entra in Clinica il 26 aprile 1920.

Anamnesi. — Padre morto per malattia di cuore all'età di 60 anni. Madre vivente e sana. Aveva due fratelli, uno di essi è morto di meningite cerebro-spi-

nale epidemica, l'altro gode ottima salute. Ha anche quattro sorelle tutte in condizioni di salute buona. Nessuna malattia d'importanza prima dell'attuale.

Racconta il paziente che dieci anni fa si produsse per graffiamento una escoriazione in corrispondenza di una verruca-porro della grandezza di una lenticchia, situata alla radice del naso, sul lato destro. Questa escoriazione si ricoprì di una crosticina nerastra che l'ammalato rimosse parecchie volte finchè sulla parte più sporgente della verruca rimase a permanenza una soluzione di continuo di colorito rosso-rameico, indolente, facilmente sanguinante.

L'ulcerazione si andò estendendo poco a poco distruggendo la verruca e raggiunse in 6 mesi la grandezza di una moneta di 2 centesimi. Dalla lesione gemeva liquido siero-purulento. Curato prima al suo paese con cauterizzazione al nitrato d'argento, venne poi inviato all'Ospedale di San Luigi di Torino,



Fig. 1. — Angiosarcoma fusocellulare della coscia.
a) Manicotti perivasali.
b) Necrosi della porzione periferica dei manicotti perivasali.
c) Ammassi di cellule fusate tra i vasi.

dove, fatta diagnosi di eptitelioma, con una diecina di applicazioni di raggi X fu ottenuta la chiusura dell'ulcera.

Il paziente restò guarito per quasi cinque anni, vale a dire fino al 1916. Poi la cute in corrispondenza della radice del naso, che era sempre rimasta più pigmentata di quella circostante, si assottigliò a poco a poco e ricomparve spontaneamente una ulcerazione coi caratteri di quella sopradescritta.

Nell'aprile del 1919 l'ulcera aveva la larghezza di una moneta da un soldo e si era estesa fino all'angolo interno dell'occhio destro. Entrò allora nell'Ospedale Oftalmico di Torino dove la recidiva venne asportata. Tre mesi dopo però la regione operata si riulcerò e l'ulcera in poco tempo assunse la superficie attuale. Dopo irradiazioni intensive essendosi notata una radio-resistenza cospicua, gli venne consigliato l'atto operativo.

Circa otto anni fa notò in corrispondenza della faccia anteriore del 3° medio della coscia destra un tumoretto del volume di una nocciuola. Esso era situato profondamente tra la massa muscolare; era pressochè indolente, di consistenza dura; si fissava nelle contrazioni del quadricipite. Questo tumore crebbe lentissimamente fino a raggiungere l'anno scorso il volume e la forma di un uovo d'oca, cominciò allora a dare qualche disturbo meccanico e a provocare anche qualche dolore specialmente durante le lunghe marcie.

Dal mese di novembre scorso l'accrescimento si è fatto molto più rapido e il tumore assunse gradatamente una forma globosa e il volume di un grosso arancio. Non diede mai disturbo di circolo all'arto.

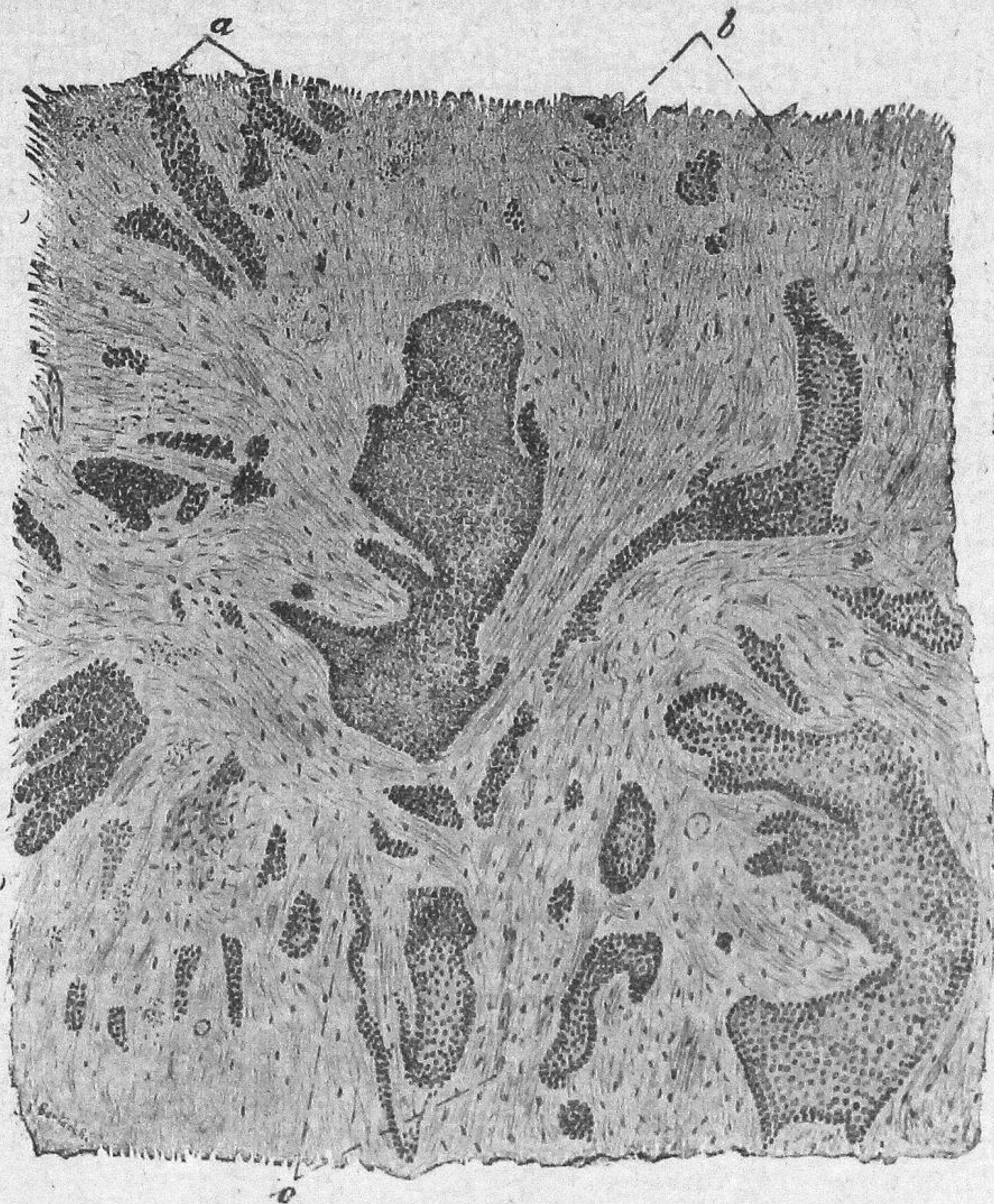


Fig. 2. — Epitelioma pavimentoso dell'angolo interno dell'occhio.
a) Zaffi provenienti direttamente dall'epidermide.
b) Zone di infiltrazione parvicellulare.
c) Connettivo compatto strozzante gli zaffi.

Stato presente. — Condizioni generali buone. Polso e temperatura normali. Colorito della cute e delle mucose visibili roseo; pannicolo adiposo discreto. Masse muscolari valide. Nulla ai visceri toracici e addominali. Orine fisiologiche. In corrispondenza dell'angolo interno dell'occhio destro si nota un'ulcerazione della superficie di una moneta da un soldo a bordi leggermente rilevati, in qualche punto minati. Il fondo si presenta alla periferia di un colorito rosso-rameico e nel centro è occupato da pseudomembrane grigiastre. Secrezione siero-purulenta. L'ulcera si estende verso la radice del naso, sul dorso del quale si notano due noduletti, di colorito rosso vivo, di consistenza dura, indolenti.

Non si palpano ghiandole.

Al 3° medio della coscia destra, faccia anteriore, si nota una tumefazione di forma globosa del volume di un grosso arancio, ricoperta da cute a reticolo venoso marcato. La palpazione, indolente, rileva consistenza molle, pseudofluttuazione. Il tumore, mobile sul piano osseo, si fissa durante le contrazioni del quadricipite e allora diventa più consistente, meglio delimitabile e si fanno evidenti alcuni punti nodulari sulla sua porzione esterna, meno molli, più resistenti della rimanente massa.

Non si palpano ghiandole alle stazioni linfatiche viciniori.

Operazione. — 29 aprile 1920. Morfiocloronarcosi. Enucleazione del tumore della coscia destra. Esso era situato nell'interstizio dei fasci del quadricipite, era ben incapsulato; facilmente enucleabile. Si stima prudente di asportare la porzione distale del vasto intermedio, che era aderente alla formazione.

Guarigione per 1ª. Esce il 15 maggio 1920 per entrare all'Ospedale Oftalmico.

Quivi il 17 maggio in eteronarcosi (prof. Grignolo) si procede all'excisione dell'ulcera fino in cute sana. Non fu possibile una cura radicale stante la diffusione profonda della neoformazione.

Esce il 30 maggio con ferita aperta, e passa per una cura di raggi all'Ospedale di San Luigi.

Esame macroscopico. — Il tumore della coscia ha la forma ed il volume di un uovo di struzzo a maggior asse longitudinale, ben deliminato, con superficie esterna liscia, ricoperta da qualche fibra muscolare del quadricipite aderente. Alla sezione il tumore, che è di consistenza piuttosto molle, presenta qua e là zone necrotiche, alcune del volume di un cece, altre di una nocciuola, a contenuto poltiglioso rosso nerastro.

Nella maggior parte della sezione il tumore si mostra di colorito biancastro, intercalato qua e là da zone emorragiche, sia puntiformi che a striscie, così che la sezione presenta un aspetto marmorizzato. Si notano numerose sezioni di vasi largamente beanti.

Il tumore nell'orbita ha forma ovalare e grandezza un po' superiore a quella di uno scudo. Il polo superiore comprende parte della testa del sopracciglio e il polo inferiore una piccola porzione dell'estremo interno della palpebra inferiore.

Nel centro si trova l'ulcerazione già descritta e alla periferia un tratto di cute sana, della larghezza di un centimetro e mezzo. In profondità la parte esportata giunge fino al piano muscolare.

Fissazione dei pezzi in Zenker, colorazione delle sezioni con ematossilina-eosina e con Van Gieson.

Esame microscopico del tumore della coscia. — A piccolo ingrandimento (ob. 4 = oc. 3 = Koristka) il tumore risulta avviluppato da uno spesso strato connettivo fibroso con nuclei scarsi, molto ricco di vasi specialmente alla periferia. In qualche punto di questa si trovano gruppi di fibre muscolari striate, appartenenti al quadricipite.

Il tumore è costituito da ammassi di cellule fusate addossate direttamente le une alle altre e circondanti lumi vasali che appaiono numerosi in tutto lo spessore del tumore, talora sotto forma rotondeggiante, talora come piccole fessure, alcuni vuoti, altri ripieni di globuli rossi. Le cellule neoplastiche formano dei manicotti direttamente attorno a questi lumi vasali (fig. 1-*a*), manicotti in alcuni punti ben distinti, divisi tra di loro da zone necrotiche con scarsi nuclei picnotici, dispersi in una sostanza fondamentale fibrillare e granulosa che si colora nettamente in rosso con l'eosina, ma non prende il Van Gieson (figura 1-*b*). Si vedono in queste zone le cellule neoplastiche stipate e rigogliose attorno al lume vasale, necrotizzarsi e diradarsi alla periferia mentre il nucleo cade in picnosi o in rexin e il protoplasma si confonde colla massa amorfa circostante.

In altri punti queste zone di tessuto degenerato non si riscontrano e allora la sezione del tumore appare tutta costituita da un omogeneo ammasso di cellule fusate interrotte dai lumi vasali (fig. 1-*c*). Qua e là spiccano frequenti

cariocinesi intensamente colorate le quali appaiono più numerose in vicinanza dei lumi vasali.

A maggiore ingrandimento (obb. 8* oc. 3) si possono vedere meglio i particolari di struttura; le cellule neoplastiche sono le solite dei sarcomi fibrocellulari, hanno forma fusata; nucleo ovalare, oblungo; protoplasma scarsissimo, evidente solo ai due poli della cellula; nuclei grandi, piuttosto vescicolosi, con nucleoli evidenti, intensamente colorati; cromatina disposta in travate spugnose.

Queste cellule sono più stipate attorno ai lumi vasali, i quali sono. se non tutti, in massima parte limitati da una sottile lamina di endotelio. I tratti necrotici interposti sono costituiti da una trama granulosa, a rete, nella quale si vedono come sfumare i blocchi neoplastici: cellule di mano in mano meno frequenti, con nuclei picnotici, poi cellule rare, poi nuclei frammentati, poi infine solo qualche raro ammasso di cromatina amorfa. In alcuni punti del preparato si notano stravasi emorragici evidenti; i globuli rossi hanno in certi punti addirittura rotta la parete vasale, in altri invece essi sfascettano i manicotti in modo da comprimere e alterare la forma dèlle cellule. Quivi il tumore appare come a struttura mixomatosa.

Diagnosi istologica. — Angiosarcoma fusocellulare.

Esame microscopico del tumore esportato dall'angolo interno dell'occhio. — A medio ingrandimento (obb. 6 oc. 3 Koristka): l'epidermide manda dei prolungamenti che si approfondano nei derma sotto forma di zaffi talora ramificati presentati nella parte centrale cellule grandi, globose, poco colorate, in qualche punto raggruppate a cipolla, con nucleo rotondo in cui spicca solo il nucleolo quasi senza cromatina circostante, e nella parte periferica cellule più piccole, di forma cubica a nucleo vescicoloso e ben colorato.

Nel derma in vicinanza degli zaffi si notano ammassi di infiltrazione parvicellulare mentre il tessuto connettivo fondamentale appare jalino con scarsi fibroblasti.

Dove il tumore è ulcerato si incontrano residui di zaffi epiteliali, mentre tutto il connettivo circostante ad essi presenta abbondante infiltrazione parvicellulare.

La parte ulcerata è più scarsamente vascolarizzata.

Più profondamente nel derma l'infiltrazione parvicellulare diminuisce, il connettivo tende ancor più a farsi jalino, ha scarsi fibroblasti e presenta numerosi cordoni epiteliali di varia forma che si prolungano e si infiltrano anche in mezzo alle fibre muscolari dell'orbicolare, dove sono più piccoli e più intensamente colorati.

Ho potuto rilevare che gli epitelî presentano ancora qua e là alcune alterazioni dovute evidentemente all'applicazione dei raggi X: picnosi nucleari, vacuolizzazione, in qualche punto superficiale sfacelo della cellula. Inoltre esiste aumento di connettivo nel derma, strozzante gli zaffi epiteliali.

Diagnosi istologica. — Epitelioma pavimentoso dell'angolo interno dell'occhio destro.

Riassumendo: In un uomo di 49 anni si sono asportati due tumori maligni di struttura istologica diversa, situati in zone del corpo lontane una dall'altra; uno di origine connettivale, l'altro di origine epiteliale. Si sono i due tumori formati indipendentemente l'uno dall'altro e sono un reperto accidentale, oppure esistono fra loro rapporti genetici e causali? Noi ricadiamo di necessità nella dibattuta questione dell'eziologia dei tumori maligni. Nel caso speciale della molteplicità furono emesse varie teorie. Basandosi sulla teoria di Durante Conheim e sulla relativa frequenza dei tumori multìpli in uno

stesso sistema (sopratutto il genitale femminile) il VOGT sostiene che ognuno dei tumori si è sviluppato in seguito ad una anomalia embrionale ed alla alterazione di sviluppo che ne è la conseguenza. Si verrebbe così a riportare tutti questi tumori ad un'alterazione di sviluppo e a dare per base alla molteplicità momenti causali comuni e della stessa natura. Come si è detto, questa idea sarebbe giustificata specialmente per i tumori trovati nella sfera genitale (VOGT). Su 34 casi di molteplicità primitiva *diversi generis* da noi raccolti essi si presentano nel 35,5 % (KLEIN, NIEBERGALL, EMANUEL, FRANQUE, ROTHACKER, KUBINYI, GLINSKI, SCHMINCKE, SIMOFF e CAPPELLANI).

In realtà i tumori occupanti la filiera genitale appartengono ad un sistema di organi embriologicamente e fisiologicamente in stretta connessione e si sviluppano nel territorio del corpo di Wolf e del dotto di Wolf, dove in seguito ai complicati processi di formazione e di accrescimento degli organi embrionali vi può essere facile distacco di germi.

D'altra parte, dice il VOGT, dinnanzi a questo comparire di tumori primitivi multipli è opportuno accostarsi all'idea che nell'individuo sia esistita una forte disposizione a queste anomalie embrionali (diatesi blastomatosa?).

RIBBERT (*Geschwulstlehere*) per ciò che riguarda i tumori multipli dice: « È difficile trovare rapporti genetici tra tumori di specie diversa. Se per spiegarli si avanzano in prima linea le operazioni di sviluppo, si può in generale dire soltanto che negli individui c'è stata una tendenza all'anomalia dei processi di formazione embrionali, tendenza che si è manifestata in diversi punti del corpo. Questo concetto è specialmente giustificato quando i tumori vennero trovati nel dominio di un sistema ».

BORST è del parere che per la rarità dei tumori multipli francamente assodati non si può affermare nulla di certo sulla loro genesi e sui rapporti causali. Nei casi certi di tumori multipli la causa potrebbe attribuirsi a formazione di germe in eccesso o a mancanza di sdifferenziamento.

HANSEMANN considera la comparsa dei tumori multipli, sia benigni che maligni, come un reperto accidentale.

LUBARSCH ammette che possono esistere rapporti causali tra i tumori sviluppatisi in organi che hanno tra loro una relazione fisiologica, ma, come HANSEMANN, ritiene puramente accidentale il reperto di tumori nei quali gli organi colpiti non hanno rapporti fra di loro.

BIRCHER, dopo aver descritto un embrioma ovarico associato a un carcinoma dell'altro ovaio, parla di eccitamenti, di irritazioni che avrebbero agito sì sulle due ovaie, ma determinando una formazione di cellule di diverso carattere. I tumori multipli sarebbero dipendenti da una causa comune a tutti, ma finora sconosciuta.

WULFING dopo aver descritto un caso di tumori benigni della tuba e dell'utero uniti ad epitelioma della portio, dice che « per quanto sia seducente la teoria che ammette come fondamento eziologico di queste formazioni un'alterazione di sviluppo nel territorio del corpo e del canale di Wolf, noi dobbiamo essere cauti nell'ammetterla come provata e lasciare aperta la questione eziologica.

THEILHABER nel suo lavoro molto dettagliato nel quale tratta specialmente dei carcinomi, parlando dei carcinomi della cute da raggi X, insiste su una « disposizione locale » quale causa di origine di tumori.

E per ciò che riguarda i tumori della filiera genitale (notato che essi in media hanno origine 10 anni prima di quelli dello stomaco, dell'intestino, del fegato, ecc.) è del parere che la menopausa (*Klimakterium*) favorisca la formazione del carcinoma poichè l'acme della curva del carcinoma dei genitali coincide proprio coll'epoca del *Klimakterium*.

Secondo THEILHABER, inoltre le alterazioni dei genitali negli anni dell'età critica sono probabilmente una delle cause che favoriscono la formazione dei carcinoma.

OBERNDORFER sostiene che esiste in certi casi un rapporto di dipendenza fra due o più tumori diversi, nel senso che uno dei tumori prepari il terreno e stabilisca le condizioni favorevoli allo sviluppo del secondo.

Per es.: spesso nel terreno di un papilloma cutaneo si rilevano piccoli angiomi. Il papilloma per il suo accrescimento determina un aumento dell'afflusso di sangue e una proliferazione del sistema vasale sotto forma di angioma; oppure l'angioma colla ricca portata di sangue nella parte da esso occupata determina una proliferazione delle papille della cute sotto forma di papilloma.

Altro esempio: un tumore ovarico contiene contemporaneamente un sarcoma rotondo cellulare e un carcinoma: il sarcoma primitivo ha determinato la proliferazione di elementi epiteliali (caso di SIMOFF, loc. cit.).

Esempi specialmente numerosi e più convincenti offrono le combinazioni di tumori benigni e maligni; così la formazione uno accanto all'altro di adenomi intracanalicolari della mammella con sarcomi, oppure con la formazione maligna che invade infiltrando la forma benigna; presenza di parti carcinomatose in adenomi poliposi ancora in massima parte benigni.

Come esempio tipico OBERNDORFER riferisce il suo caso di un tumore dell'ovaio che contiene un sarcoma a cellule rotonde e un carcinoma, e spiega la combinazione ammettendo che la formazione del sarcoma ha favorito la proliferazione degli elementi epiteliali.

OBERNDORFER espone poi le due teorie sulla formazione dei tumori:

a) Teoria della degenerazione delle cellule che si alternano o mutano le loro proprietà fisiologiche e biologiche, così da non sottostare più alle leggi del tessuto matrice.

b) Teoria di CONHEIM allargata da RIBBERT secondo la quale l'accrescimento delle cellule tumorali aventi la stessa proprietà di quelle dalle quali sono derivate è determinato solo da particolari rapporti di posizioni (*Lagerungsverhältnisse*) di queste cellule. Se per un processo qualsiasi esse vengono staccate e isolate, non si trovano più così sotto le influenze regolatrici e nutritive del territorio circostante, per cui possono continuare a crescere senza limite.

OBERNDORFER stesso però conclude col dire che è difficile rispondere alla domanda « per quali cause cellule staccate, isolate, fino allora in riposo, proliferano improvvisamente in modo così grande? ».

Bobbio dallo studio del suo caso crede che lo sviluppo simultaneo di diversi neoplasmi a sede diversa, sia dovuto ad una « predisposizione neoplastica a noi ancora ignota nella sua essenza che in vari casi può estrinsecarsi per diverse vie indipendenti ».

Cappellani spiega che solo ammettendo la diatesi blastomatosa di Bazin e Verneuil si possa dare una logica spiegazione di alcuni tumori mutipli.

Il fatto che si tende ad ammettere in alcuni organismi l'esistenza di speciali condizioni favorevoli all'insorgere dei blastomi (artritismo. erpetismo) verrebbe avvalorato anche dalla constatazione clinica che i tumori abbiano tendenza ereditaria.

Difatti, scrive Cappellani, se si ricorda che le malformazioni sono spesso ereditarie, e se si ammette con Durante-Conheim che i tumori siano dovuti a germi embrionali aberranti, non è illogico pensare che germi aberranti possano passare dalla madre al feto, rimanere inclusi e latenti fino ad un dato momento, in cui si moltiplicano eccedendo dai confini delle loro inclusioni e divenendo palesi.

Inoltre dagli studi del Loeb risulterebbe che stati speciali dell'organismo possono favorire (gravidanza) od ostacolare (castrazione) lo sviluppo dei tumori.

Goldzieher, Pourtal e Centanni, somministrando diete speciali, ottenevano una maggiore o minore recettività verso i tumori da esperimenti.

Secondo Cappellani questi dati farebbero risorgere la teoria della diatesi blastomatosa, cioè di una condizione generale dell'organismo che favorirebbe lo sviluppo dei tumori, per cui egli conclude che questa teoria deve tenere sempre desta l'attenzione dei clinici e degli oncologi.

Possiamo aggiungere che gli studi di Freund e Kaminer dimostrano una certa affinità tra la reazione del sangue di donna gravida e quello di individui carcinomatosi, nel senso che in entrambi i sieri sembrano esistere sostanze protettive verso le cellule dei tumori.

CONCLUSIONI.

Dallo studio della letteratura a dallo studio del nostro caso, mi pare si possano trarre le seguenti conclusioni:

I tumori multipli maligni primitivi sono di grande rarità, possono essere di genere diverso e insorgere in punti lontani e indipendenti tra loro.

Numerose teorie furono avanzate a spiegare il fenomeno della molteplicità, ma esse si riattaccano tutte alle varie teorie sull'origine dei tumori, delle quali nessuna ha ricevuto una sanzione assoluta nè dall'esperimento nè dalla clinica.

Più particolarmente possiamo ricordare che alcuni (Vogt, Hansemann, Lubarsch) ammettono una casualità, mentre altri (Oberndorfer) sostengono che la presenza di un tumore favorisce l'accrescimento di un altro, ed infine altri (Cappellani) fanno risorgere la teoria della diatesi blastomatosa, basandosi sulle recentissime esperienze di Loeb, Goldzieher, Pourtal e Cen-

TANNI. Certo i lavori di CENTANNI circa l'azione che esercita una nutrizione speciale (dieta ablastinica) sopra l'attecchimento e l'accrescimento dei tumori sperimentali e le ricerche di FREUND e KAMINER circa l'azione protettiva del siero di sangue dei carcinomatosi sulle cellule cancerigne, confermerebbero l'esistenza di una condizione generale dell'organismo che permetterebbe l'insorgenza e lo sviluppo dei tumori.

Considerando perciò la non assoluta infrequenza dei tumori maligni multipli, sembrerebbe che essa potesse dare appoggio al concetto che nei carcinomatosi (come nel nostro caso) può esistere una condizione generale che permette l'insediarsi di un altro tumore maligno anche di natura diversa (sarcoma).

BIBLIOGRAFIA.

BECK Prager med. Wochenschr., 1883.
BECKER. Beitr. z. Klin. Chirurg., Bd. XIV.
BERTONE Giorn. R. Accad. Med. di Torino, vol. XVII, fasc. 6-10.
BIRCHER. Arch. f. Gynäk., Bd. 85.
BOBBIO. Folia Gynaecologica, vol. IV, fasc. 11.
BUCHER, citato da Walter.
CAPPELLANI. Archivio di Ostetricia e Ginecologia, serie 2ª, vol. VIII, parte 1ª, 1919.
CIMORONI. Policlinico, Sezione pratica, 1908.
EGLI. *Ueber Multiplizität der Geschwülste.* Korr. Blatt. F. Schnveizer Ärzte, Bd. 44.
ERBSE. Inaug. dissert. Halle, 1884.
EMANUEL. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäk., Bd. 34, 1896.
FRANQUE. Münch. Mediz. Woch., 1898, n. 41.
GLINSKI. Vedere Krokiewicz.
GOLDZIEHER. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 13, 1913.
GRÜNFELD. Münch. Med. Woch., 1901, n. 32.
HABERER. Arch. f. Klin. Chir., Bd. 73, H. 3.
HEINLEIN. Münch. Med. Woch., n. 37, 1912.
HANSEMANN. Z. f. Krebsforschung, 1904.
HAUSER, citato da Walter.
HAUSMANN. Berl. Klin. Woch., 1876.
KAPOSI. Wiener Med. Jahrbücher, 1882.
KAUFMANN. Beitz. z. Klin. Chirurgie, Bd. 39, 1886.
ID. Virchow's Arch., Bd. 75.
KETTLE. Berliner Klin. Woch., 1912, n. 42.
KLEBS. *Handbuch der pathol. Anatomie*, 1869.
KLEIN. *Jahresbericht des geburschilfe u. gynäkol.* Instit. der Universität Würzburg, 1888.
KRASKE. Centralblatt f. Chirurgie, 1884.
KRETZ. Wiener Klin. Wochenschrift, n. 11, 1893.
KROKIEWICZ. *Zur Kasuistik multipler primäre maligner Geschwülste.* Wiener Klin. Woch., 1913, n. 29.
KUBINYI. Arch. f. Gynäk., Bd. 97, H. 2.
KÜSTER (Michelsohn). Inaug. diss., 1889.
ISRAEL. Berl. Klin. Wochenschr., 1883.
LANDAU. Münch. Med. Woch., 1905, n. 14.
LUBARSCH. Archiv f. Pathol. Anatomie und Physiologie, Bd. III.
LOEB. I tumori, anno VI, fasc. 77, 1918.
MAFFUCCI. Il movimento medico-chirurgico. Napoli, 1882.
MANCINI. Rivista Ospedaliera, 1912, n. 14.
MANDRY. Beitr. z. Chirurgie, Bd. VIII.
MOXON. Transact. of the path. Society of London, vol. 20.
NIEBERGALL. Arch. f. Gynäk., Bd. 50, 1896.

OBERNDORFER. Münch. Mediz. Woch., 1905, n. 31.
PFANNESTIEL. Arch. f. Gynäk., Bd. 48, H. 3.
POOLEY. Journal of cut. deseases, pag. 94.
PORTER, FLEWELLEN, CHAMBERS. Amer. Journal of Obstetr., 1918
ROSENBACH. Wirch. Arch., Bd. 179.
ROTHACKER. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 12.
ROWNTREE, citato da Theilhaber.
RUYTER. Arch. f. Klin. Chir., Bd. 40.
SALTYKOW. Centralblatt f. allegemeine Pathol., Bd. 16, 1905.
SCHIMMELBUSCH. Arch. f. Clin. Chir., Bd. 39.
SCHLACENHAUFER. Monatschrift f. Geb. und Gyn., 1902.
SCHMINKE. Wirch. Arch., Bd. 183.
SCHUCHARDT. Sammlung Klin. Vorträge, n. 257.
SIMOFF. Tesi di Losanna, 1901.
SLIWINSKI. Wien. Klin. Wochenschr., n. 32, 1909.
STEINHAUSER. Dissertation, 1894.
THEILHABER. *Zur Lehere der Multiplizität der Tumoren, insbesondere der Carcinoma.* Deut. Zeitschr. f. Chir., Bd. 117.
TILLMANN. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie, 1880.
TRENDELEMBURG. Deut. Chirurgie, Lief. 33.
UFFREDUZZI. *Statistica operatoria.* R. Istit. di Patologia Speciale Chirurgica di Torino.
VOGT. Inaugural Dissertation. Bonn., 1920.
VOLKMANN. Berl. Klin. Wochenschr., 1874.
ID. Beitrage z. Chirurgie, 1873.
WALTER. Arch. f. Klin. Chirurgie, Bd. 53.
WINIWARTER. *Beiträge z. Statistik der Carcinoma*, 1878.
WINTERNITZ. *Vierteljaresschrift f. Dermatologie und Syphilis*, 1873.

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI - FRANCESCO DURANTE

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi seprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e piu recenti formole.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, nonchè una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO adunque, per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI PER IL 1922

	Italia	Estero
Singoli:		
(1.) **Alla sola sezione pratica (settimanale)** . .	**L. 50**	**L. 75**
(1.*a*) **Alla sola sezione medica (mensile)** . . .	**L. 35**	**L. 45**
(1.*b*) **Alla sola sezione chirurgica (mensile)** . .	**L. 35**	**L. 45**
Cumulativi:		
(2.) **Alle due sezioni (pratica e medica)** . . .	**L. 75**	**L. 110**
(3.) **Alle due sezioni (pratica e chirurgica)** . .	**L. 75**	**L. 110**
(4.) **Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)**	**L. 90**	**L. 125**

Un numero separato della **sezione medica** *o* **chirurgica L. 5.**

Un numero separato della **sezione pratica L. 3.**

Il **Policlinico** si pubblica sei volte il mese.

La **sezione medica** e la **sezione chirurgica** si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La **sezione pratica** si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine oltre la copertina.

☛ Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal primo di gennaio di ogni anno ☚